

6059-S の外科領域における基礎的・臨床的研究

志村秀彦・山本泰寛

福岡大学医学部第一外科教室

新しい Oxacephem 系抗生物質である 6059-S を総胆管ドレナージを施行した胆石症の術後症例 2 症例に 1.0 g 1 回静注後、経時的に血中濃度、胆汁中濃度および尿中排泄濃度を検討した。また、術後感染症 9 例についての臨床成績について検討した。

1) 吸収、排泄

血中濃度は注射後 30 分に 56.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 47.8 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間で 8.1 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸次下降し、6 時間後 5.6 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後には 0 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、胆汁中濃度および尿中排泄濃度は 1 例のみで測定した。胆汁中濃度は、投与後 1 時間から排泄され 2~3 時間に 80.9 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度に排泄されピーク値を示した。3~4 時間は 44.1 $\mu\text{g/ml}$ 、5~6 時間は 18.9 $\mu\text{g/ml}$ となり、6~24 時間には 3.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は 0~3 時間に 3,090 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値の排泄濃度を測定し、6 時間までに 93.9% の回収率であり、そのほとんどの排泄をみた。24 時間までの尿中回収率は 94.2% であった。

2) 臨床使用成績

外科術後感染症(創感染症 6 例、胆管炎 2 例、尿路感染症 1 例)の 9 例に 6059-S 1 回 1.0~2.0 g を 1 日 2 回 5~10 日間静注で投与し、著効 4 例、有効 3 例、無効 2 例で有効率 77.8% であった。細菌学的には 8 種 10 株を検出し 7 株に菌消失をみたが、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* の各 1 株に除菌効果がみられなかった。副作用としてはいずれも重篤なものを認めなかった。

緒言

最近における Cephalosporin 系抗生物質の開発は目覚ましいものがあるが、特に Cephalosporin 系の使用によって Cephalosporin 系抗生物質に対する耐性菌の増加が問題となっている。これは、 β -lactamase 抵抗力の低下が原因と考えられ、これに対する抵抗力のある Cephalosporin 系抗生物質の開発が望まれていた。そこで、Cephalosporin 環の 7 位の側鎖に $-\text{OCH}_3$ (メトキシ基) をつけることにより、 β -lactamase に強い抵抗力のある CFX、CMZ などが第二世代の Cephalosporin として開発された¹⁾。次いで、この 6059-S が Cephalosporin 骨格の硫黄原子(S)の代りに酸素原子(O)をつけ Gram 陰性菌についてさらに強い抗菌力のある新しい Oxacephem 系抗生物質²⁾として、塩野義製薬研究所で開発された (Fig. 1)。6059

の感染症として特に Gram 陰性菌に対する感染症の増加がみられ、我々はこの 6059-S の血中濃度、胆汁中排泄濃度、尿中排泄回収率および臨床使用経験を得たので報告する。

I. 吸収、排泄

1. 対象・方法

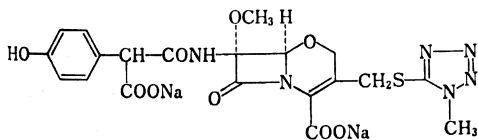
胆石症にて総胆管ドレナージを施行した 2 症例について血清中濃度を、1 症例において胆汁中排泄濃度および尿中排泄濃度を経時的に測定し、また 1 日の尿中回収率を求めた。

症例 1 は 71 才の男性で GOT、GPT および Al-P が上昇した肝障害例であったが BUN、Creatinine は正常であった。症例 2 は 54 才の女性で GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine は正常で肝・腎障害のない症例であった (Table 1)。

この 2 症例に 6059-S を 1.0 g 1 回静注後、症例 1 では血清中濃度のみを、症例 2 では血清中濃度、胆汁中排泄濃度および尿中排泄濃度について経時的に測定した。

測定法は *E. coli* 7437 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。血清中濃度は血清希釈、尿中および胆汁中濃度は 1/10 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) による標準曲線にて測定した。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S

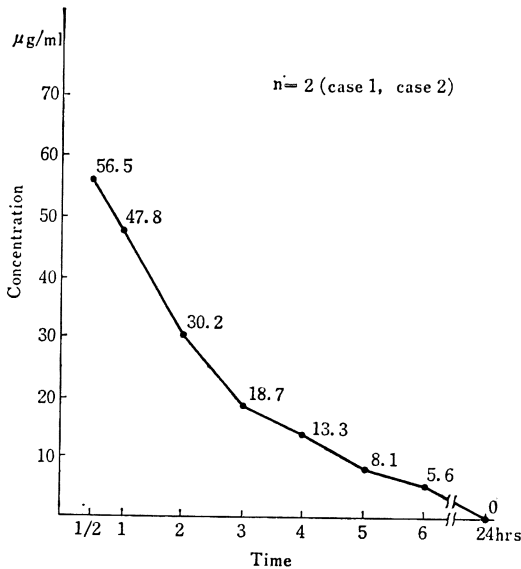


-S は高い血中濃度および胆汁中排泄、尿中排泄があり³⁾、有効性、安全性などからその有用性が証明されている。外科領域

Table 1 Hepatic and renal function of 2 patients

	Case 1, 71 y.o. M : Cholelithiasis (Cholecystectomy & choledochodrainage)	Case 2, 54 y.o. F : Cholelithiasis (Cholecystectomy & choledochodrainage)
GOT	115	24
GPT	104	17
Al-P	12.3	5.1
BUN	10	15
Creat.	0.8	0.8

Fig. 2 Serum levels of 6059-S (1.0 g, i. v.)



2. 成績

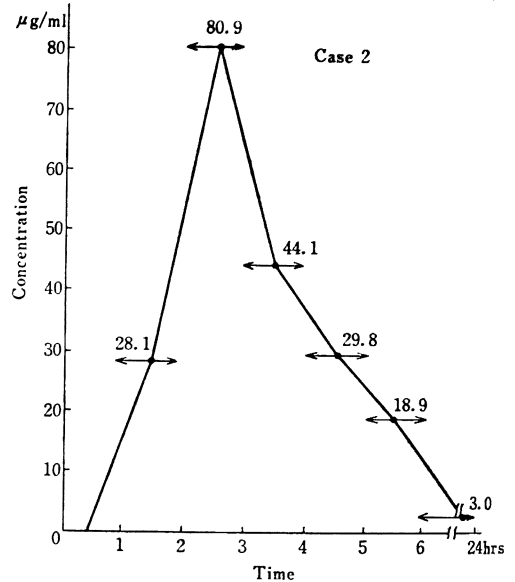
(1) 血清中濃度

症例 1 に 6059-S 1.0 g を 1 回静注後、血清中濃度は 30 分後 56.5 µg/ml, 1 時間後 47.8 µg/ml で以後漸次下がり、2 時間後 30.2 µg/ml, 3 時間後 24.0 µg/ml, 4 時間後 13.3 µg/ml, 5 時間後 7.92 µg/ml, 6 時間後 5.58 µg/ml となり、24 時間後には 0 となった。症例 2 に 6059-S 1.0 g を 1 回静注後、血清中濃度は 1 時間後 47.8 µg/ml, 3 時間後 13.3 µg/ml, 5 時間後 8.34 µg/ml となり、24 時間後には 0 となった (Fig. 2)。

(2) 胆汁中排泄濃度

症例 2 において胆汁中濃度を経時的に測定した。投

Fig. 3 Biliary levels of 6059-S (1.0 g, i. v.)

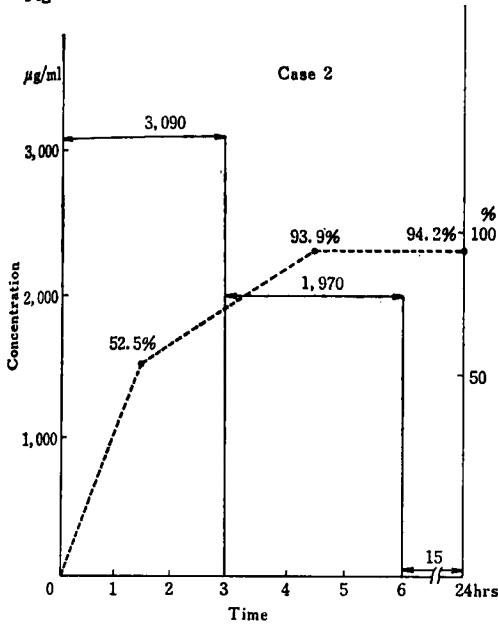


与後 1 時間までは排泄を見ないで、1 時間目から 2 時間目までの胆汁中排泄濃度は 28.1 µg/ml, 2~3 時間の胆汁中排泄濃度は 80.9 µg/ml と高濃度排泄を認めピーク値であった。3~4 時間は 44.1 µg/ml となり、4~5 時間は 29.8 µg/ml, 5~6 時間は 18.9 µg/ml と下がり 6~24 時間は 3.0 µg/ml の濃度であった (Fig. 3)。

(3) 尿中排泄濃度

尿中排泄濃度についても症例 2 において測定した。投与後 3 時間の尿中濃度は 3,090 µg/ml で回収率は 52.5% であり、3~6 時間は 1,970 µg/ml で 6 時間後までの回収率は 93.9% であった。6~24 時間では 15 µg/ml で、1 日の尿中回収率は 94.2% であった (Fig. 4)。

Fig. 4 Urinary recovery of 6059-S (1.0 g, i. v.)



II. 臨床使用経験

1. 対象

昭和 54 年 3 月から昭和 54 年 9 月まで、当教室に入院加療した、肝胆膵系疾患 5 例、胃疾患 2 例、直腸肛門疾患 2 例の 9 例の術後感染症として、創感染症 6 例、胆道感染症 2 例、尿路感染症 1 例に使用した。

2. 投与方法

8 例には 1 回 1.0 g を 1 日 2 回と、1 例は 1 回 2.0 g を 1 日 2 回を静注にて 5~10 日間投与した。また、この投与期間中は他の抗生剤の併用は行なわなかった。

3. 効果判定基準

著効 (excellent) : 自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合。

有効 (good) : 上記 3 項目のうち 1 項目でも改善あるいは正常化、消失、陰性化の場合。

無効 (poor) : 上記 3 項目のいずれもが改善をみず、または増悪した場合。

4. 臨床成績

6059-S を前記の 9 症例に投与し (Table 2)、感染症別に見た場合、創感染症 6 例中著効 2 例、有効 3 例、無効 1 例、胆道感染症 2 例中著効 1 例、無効 1 例、尿路感染症 1 例中著効 1 例であり、有効以上 7 例で有効率 77.8% であった (Table 4)。

無効例は膵頭癌の術後胆管炎と、胃癌の肝転移による

抗菌剤肝動脈注入後の創感染症の症例で、いずれも基礎疾患に重篤なものをもつ重症感染症であった。

細菌学的効果は、起炎菌として *K. pneumoniae* 2 株、*S. marcescens* 2 株、*E. coli* 1 株、*E. cloacae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Peptostreptococcus* 1 株、*S. aureus* 1 株、*S. epidermidis* 1 株の 8 種 10 株を検出し、内 *S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. aureus* の各 1 株に除菌効果が現われなかったが、他はすべて除菌された (Table 5)。

5. 副作用

副作用としては、アレルギー様皮疹、血圧低下および胃腸障害などは全症例に認められず、臨床検査値についても症例 6、7 に GOT、GPT の上昇が認められたが、これは基礎疾患に肝障害があり投与前から GOT、GPT の上昇があったためで、特にこの薬剤によるものとは考えられない。また、症例 7 の BUN、Creatinine の上昇も癌性腹膜炎を併発したためで投与後この基礎疾患による重篤な経過をたどっているため本剤に関連するものとは考えられない。したがって、本剤による副作用は経験しなかった (Table 2, 3)。

III. 考 案

Cephalosporin C 系抗生物質の開発は目覚ましいものがあり、これらの多用により、耐性菌の出現も Gram 陰性菌に多く出てきている。これは β -lactamase 抵抗力の低下を原因とする抗菌活性の低下によるものが多いと考えられる。そこで Cephanam 環の 7 位にメトキシ基をつけて Cephamicin 系とし、 β -lactamase に抵抗の強い薬剤が開発された (CFX, CMZ)。さらにこれらに改良を加え、Cephalosporin 骨格中の硫黄原子 (S) を酸素原子 (O) に置換することにより、一段と Gram 陰性菌に抗菌力の強い 6059-S が開発された。これは Gram 陽性菌にはやや抗菌活性はおちるが、Gram 陰性菌、特に *E. coli*、*K. pneumoniae*、インドール陽性、陰性の *Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter* sp.、*S. marcescens* に強い抗菌活性を示す⁴⁾。また、CEZ、CMZ にくらべ *P. aeruginosa*、*P. cepacia*、*H. influenzae* および嫌気性菌にも抗菌活性を有し⁴⁾、その作用は殺菌的であり、血中への移行もよく、その主排泄経路は尿中であるが胆汁中への排泄も抗菌活性の濃度まで充分に移行し、CEZ の数倍排泄される。

我々はこれらの事実から、胆石症で胆管ドレナージを施行した症例で肝機能障害のない症例に 6059-S を 1 g 静注し、血中、胆汁中排泄、尿中排泄濃度を経時的に測定した。血中濃度は抗菌力を有するのに充分な濃度に上昇し、同様に胆汁中排泄濃度も 2~3 時間で高濃度に達

Table 2 Clinical results with 6059-S

No.	Case	Age Sex	Primary disease (Infection disease)	Isolated organism	Sensitivity				Administration		Clinical course	Effect-iveness	Side effect
					CEZ	CEX	GM	ABPC	Dose (g)	Days			
1	K.K.	66 F	Cholelithiasis (Cholangitis)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumonia</i>	+++ +++	++ ++	++ +	++ -	1.0 × 2 I.V.	5	Fever ↓ Bile cleared Bac. → (-)	Excellent	-
2	Z.A.	69 M	Ca. of the cholelodus (Wound infection)	<i>S. marcescens</i>	-	-	++	-	1.0 × 2 I.V.	5	Fever ↓ Pus ↓ <i>S. marcescens</i> → (+)	Good	-
3	M.M.	44 M	Ca. of the stomach (Wound infection)	<i>S. epidermidis</i>	++	++	/	-	2.0 × 2 I.V.	10	Fever ↓ Pus → (-) Redness ↓	Good	-
4	K.K.	26 M	Periproctal fistula (Wound infection)	<i>Peptostreptococcus</i>	/	+++	-	+++	1.0 × 2 I.V.	5	Fever ↓ Pus → (-) Pain ↓	Excellent	-
5	T.H.	80 M	Rectal cancer (U.T.I)	<i>E. cloacae</i>	+++	-	-	-	1.0 × 2 I.V.	5	Fever ↓ Donne → (-) Bac. → (-)	Excellent	-
6	K.H.	52 F	Ca. of the pancreas head (Cholangitis)	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	/ -	- -	++ ++	- -	1.0 × 2 I.V.	7	Fever → Pus → Pain ↓ Bac. → <i>P. aeruginosa</i>	Poor	-
7	T.Y.	38 M	Ca. of the stomach with liver meta. (Wound infection)	<i>K. pneumonia</i>	+++	+++	++	-	1.0 × 2 I.V.	7	Fever ↓ Pus → WBC → Bac. → (-)	Poor	-
8	H.M.	70 M	Ca. of the stomach (Wound infection)		/	/	/	/	1.0 × 2 I.V.	5	Fever ↓ Pus → (-) Pain ↓	Excellent	-
9	T.U.	63 F	Cholelithiasis (Wound infection)	<i>S. aureus</i>	+++	+++	++	++	1.0 × 2 I.V.	5	Fever ↓ Pus ↓ Bac. → <i>S. aureus</i> (++) → (+)	Good	-

Table 3 Laboratory findings before and after administration of 6059-S

No.	WBC		GOT		GPT		Creatinine		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	9,500	4,800	27	25	17	18	0.8	0.9	12	9
2	10,000	8,200	37	40	55	35	0.8	0.8	14	10
3	10,400	6,900	23	20	16	10	1.2	1.0	18	15
4	7,300	4,900	11	19	7	10	1.1	1.0	10	11
5	4,000	4,500	16	15	5	8	1.1	1.1	19	18
6	9,600	7,200	37	90	41	87	0.9	0.8	16	17
7	27,500	22,700	132	829	59	61	0.7	2.4	9	41
8	4,400	4,200	13	36	7	20	1.0	0.9	14	16
9	11,000	6,300	23	22	21	13	0.7	0.7	10	12

B : Before, A : After

Table 4 Overall clinical effects with 6059-S

Infections	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Clinical efficacy rate (%)
Wound infection	6	2	3	1	83.3
Cholangitis	2	1		1	50.0
U.T.I.	1	1			
Total	9	4	3	2	77.8

Table 5 Bacteriological effects with 6059-S

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	% of eradication
<i>K. pneumonia</i>	2	2			100.0
<i>S. marcescens</i>	2	1		1	50.0
<i>E. coli</i>	1	1			
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1			
<i>S. aureus</i>	1		1		
<i>S. epidermidis</i>	1	1			
Total	10	7	1	2	70.0

し、CEZ 以上の濃度を測定した。また、尿中にも高濃度に排泄を認め、そのほとんどは 6 時間までに排泄を見、1 日の尿中回収率は 94.2% でその主排泄経路は腎であった。

また、9 症例の外科術後感染症に 6059-S を 1 日 1~2 g 2 回、5~10 日間投与し、有効率は 77.8% であり、他の Cephamycin 系抗生物質と大差はなかった。細菌学的にも除菌効果は、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* の各 1 株に無効であったがこれらは宿主側および感受性の面で考慮する必要があったと思われる。しかし、他の 7 株にはいずれも除菌効果が見られ、これもすぐれたものであった。

副作用の面においても、アレルギー-様皮疹、血圧低下などの症状および胃腸障害はなかった。また、臨床検査データの投与後上昇例として BUN, Creatinine の上昇例 1 例および GOT, GPT の上昇例 2 例を経験したが、これらはいずれも基礎疾患に重篤なるものを有していることから本剤によるものと考えられず、全症例本剤に直接関係する重篤な副作用を認めなかった。

これらの事実から、我々は外科領域の術後感染症に本剤の有用性を認め、ほぼ満足すべき結果を得た。

参 考 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫: セファマイシン系抗生物質。最新医学 34 (7): 1476~1480, 1979
- 2) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 β -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. J. Med. Chem. 22: 757~759, 1979
- 3) 第 27 回 日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 6059-S, 1979 (大阪)
- 4) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. Antimicrob. Agents & Chemoth. 16: 141~149, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDY OF 6059-S IN SURGICAL FIELD

HIDEHIKO SHIMURA and YASUHIRO YAMAMOTO

First Department of Surgery, University of Fukuoka, School of Medicine

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was given to 2 cases following cholecystectomy with drainage by intravenous injection of 1.0 g, and the antibiotic levels in blood, bile and urine were examined. Clinical evaluation of the drug in 9 cases of post-operative infections was also studied.

1. Absorption and excretion

Blood levels were 56.5 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, 47.8 $\mu\text{g/ml}$ at one hour, 8.1 $\mu\text{g/ml}$ at 5 hours and gradually decreased to 5.6 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. At 24 hours, the antibiotic activity could not be detected in blood. Both bile and urine levels were examined in one case. Bile level was measurable at first one hour, reaching a peak of 80.9 $\mu\text{g/ml}$ at 2~3 hours. After 3~4 hours the level declined to 44.1 $\mu\text{g/ml}$, and gradually dropped to 18.9 $\mu\text{g/ml}$ at 5~6 hours and 3.0 $\mu\text{g/ml}$ at 6~24 hours. Urine levels reached a peak of 3,090 $\mu\text{g/ml}$ at 0~3 hours. Urinary recovery was 93.9% during 6 hours after administration and it was 94.2% during 24 hours.

2. Clinical results

6059-S was administered intravenously to 9 cases of post operative infections (6 of wound infection, 2 of cholangitis and one of urinary tract infection) at the doses of 1.0 to 2.0 g, 2 times a day, for 5 to 10 days. The results of clinical response were excellent in 4 cases, good in 3 cases and failure in 2 cases with the efficacy rate of 77.8%. In bacteriological response, organisms were eradicated in 7 out of 10 strains in which 8 species of different organisms were isolated from the patients. 3 strains, each one of *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *S. marcescens*, remained unchanged.

No side effects nor adverse reactions to be mentioned were observed.